FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N 197

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LOUIS CHAUDRON

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Ex-interne de Saint-Lazare

Diplômé de Médecine légale et de Psychiatrie de l'Université de Paris

Né le 16 Décembre 1904, à Lons-le-Saulnier (Jura

Les Colibacilluries

et leurs traitements

Président de Thèse : M. le Professeur CH. ACHARD.

MARCEL VIGNÉ, EDITEUR

13, RUE DE L'ECOLE-DE-MÉDECINE, 13

PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LOUIS CHAUDRON

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Ex-interne de Saint-Lazare

Diplômé de Médecine légale et de Psychiatrie de l'Université de Paris

Né le 16 Décembre 1904, à Lons-le-Saulnier (Jura)

Les Colibacilluries

et leurs traitements

Président de Thèse : M. le Professeur CH. ACHARD.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR

13, RUE DE L'ECOLE-DE-MÉDECINE, 13

PARIS

I. — PROFESSEURS

Le Doyen	M. ROGER
	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	MAURICE VILLARET
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE,

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiâtrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	De GAUDARD D'ALLAINES
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE Guy.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique	LEROUX.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pathologie mentale	LIAN.
Pharmacologie	MERCIER Fernand.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT. (Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	DEMELIN.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	ALGLAVE.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR ACHARD

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

En reconnaissance de ses bienveillantes directives au Dispensaire Furtado-Hein.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE LA PRISON DE SAINT-LAZARE

A MES MAITRES DE MÉDECINE LÉGALE
ET DE PSYCHIATRIE

A MONSIEUR LE DOCTEUR JAUBERT

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Broussais

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE GOY

De l'Institut Pasteur

Hommage d'amitié et de reconnaissance pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée dans ces travaux.

Introduction

Nous avons l'intention, dans ce travail, de passer rapidement en revue les infections relevant du colibacille et d'insister particulièrement sur leurs divers modes de traitements.

Le colibacille est l'hôte normal de l'intestin : chez l'homme, peu après la naissance et avant même toute alimentation, il est présent dans le tube digestif. Il vit, également, en saprophyte dans toutes les cavités naturelles telles que le vagin, l'urêtre, la bouche. Mais si ce germe peut jouer parfois un rôle utile ou bien n'être qu'un saprophyte inoffensif, dans certains cas, cependant, il acquiert un rôle pathogène et crée des infections multiples qui peuvent aller de la simple cystite banale à la septicémie la plus grave.

Notre but ne sera point d'étudier spécialement ce microbe dans les septicémies où il revêt un caractère de virulence exceptionnelle, mais plutôt de voir quel est son rôle pathogène sur l'arbre génito-urinaire dont il devient souvent l'hôte indéracinable, si bien qu'il a été permis à certains auteurs, tel que Clado, de désigner ce cocco-bacille, sous le nom de « bactérie-urinaire » ;

d'autres auteurs l'avaient déjà étiqueté « bactériepyogène de la vessie ».

Ce fût en 1889 que, grâce aux travaux de Laruelle, le colibacille prit une place définitive et officielle dans la pathologie humaine.

Depuis, de nombreux auteurs tels que: Widal, Legry, Achard, Renaud, Gilbert, Girode, Lion, Marfan, Nicolle, Chantemesse, Kogius, Fisch ont insisté sur ses manifestations pathologiques. Escherich remarqua le premier que la cystite des enfants pouvait être provoquée par le colibacille. Raymond signala des cystites consécutives à des blennorrhagies. Le Lorier et Fisch, examinant systématiquement les urines de nombreux malades atteints de pyélonéphrite, rencontrèrent presque toujours le colibacille comme agent causal. Achard et Renaud signalèrent que ce microbe est capable de produire des suppurations, de préférence au niveau des reins. Depuis, Heitz-Boyer a mis en évidence et avec une grande clarté « le Syndrôme entéro-rénal »; il s'est attaché à démontrer la fréquence du passage de la flore bactérienne intestinale dans les voies urinaires. C'est ainsi que de nombreux germes peuvent, en empruntant diverses voies, passer de l'intestin dans les différents segments de l'appareil génito-urinaire : l'entérocoque, le staphylocoque, le streptocoque, le bacille de Friedländer peuvent agir de la sorte, soit isolément, soit associés au coli-

bacille. Mais, dans la majorité des cas, le colibacille est seul en cause.

Le syndrôme entéro-rénal n'est donc pas, selon Heitz-Boyer, synonyme du terme colibacillose, puisque toute une flore bactérienne peut y être englobée.

La conception de ce syndrôme s'étend, non seulement aux microbes infectants, mais encore aux effets toxiques de leurs sécrétions, si bien que Heitz-Boyer a pu écrire: « Le syndrôme entéro-rénal est une *maladie générale* « qui peut intéresser tout l'organisme et dont les symp- « tômes urinaires ne sont que les signes les plus appa- « rents et ordinairement révélateurs. »

Cette infection des voies urinaires par les microbes de l'intestin peut suivre différents processus : la pathogénie de ces infections relève, selon les auteurs et selon les cas, soit de la voie sanguine, soit de la voie lymphatique, soit de la voie urétrale.

Chez tous les constipés et plus particulièrement chez les femmes enceintes, la stase intestinale provoquant une pullulation anormale des germes on conçoit aisément que, dans ces conditions particulières, les bactéries saprophytes puissent acquérir une virulence anormale. Cette virulence impliquant une exaltation de la vitalité microbienne permettra à ces germes d'aller infecter les reins ou les bassinets. Dans certains cas très fréquents, l'infection se localisera à la vessie où l'on pourra noter

des phénomènes inflammatoires allant de la simple exulcération trigonale à l'ulcus vésical.

En général, les cystites à colibacilles déclanchent une pyurie précoce, mais on peut parfois noter une bactériurie intense, sans que l'examen cytologique révèle la présence de pus. Ces cystites, à point de départ intestinal, conséquence d'entérocolite, de dysenterie, de rectite, de constipation (chez les vieux prostatiques) se déclanchent parfois sans qu'il y ait eu atteinte préalable du rein et c'est là une preuve que l'infection peut se faire directement, par les artères ou les veines ou les lymphatiques. De toutes façons, le colibacille trouve dans l'urine de la vessie un milieu de culture de choix; c'est pourquoi, dans ces conditions particulièrement favorables, ce microbe acquiert parfois une virulence qui lui permet de résister aux traitements locaux les plus intensifs et aux médications générales les plus actives. Aussi, l'importance du « syndrôme entéro rénal » s'affirme-t-elle chaque jour davantage et l'on peut presque dire que la collibacillurie « maladie à la mode » a ouvert un vaste domaine aux controverses scientifiques et aux essais thérapeutiques les plus divers

Il serait cependant excessif de croire que « colibacillurie » équivaut toujours à « syndrôme entéro rénal » Le collibacille peut exister dans le rein et dans la vessie ou dans l'appareil génital, sans provenir néces

sairement de l'intestin. L'origine ascendante de cer taines infections n'est plus à démontrer et de nombreux auteurs en ont fait la preuve. Nous avons relevé dans les « Sciences Médicales » (octobre 1924) une intéressante observation de Jaubert sur un cas d'orchi-épididymite à colibacilles non accompagnée de pyurie. La nature de l'infection fût démontrée par l'ensemencement direct, sur différents milieux de culture, de la sérosité sanglante ponctionnée à l'aiguille dans l'épididyme. Tous les tubes ensemencés présentèrent, après 24 heures de séjour à l'étuve, un développement abondant et pur de colibacilles. Comme ce malade n'avait jamais eu de gonoccoccie et que les hypothèses de syphilis et de tuberculose avaient été écartées, on ne pouvait donc attribuer l'origine infectieuse qu'à la présence du colibacille, ce qui fut d'ailleurs confirmé par une guérison rapide à la suite d'une auto-vaccinothérapie.

Vintisi cite dans le journal d'urologie de novembre 1928 (Service Civiale à Lariboisière) quelques cas d'orchi-épididymites à colibacilles. L'auteur esstime que ce germe peut infecter l'épididyme, soit par la voie lymphatique, soit par la voie sanguine, soit par la voie déférentielle ou caniculaire.

Lavenant a signalé des « urétrites primitives » à colibacilles et il est vraisemblable que dans certaines

métrites, mal cataloguées bactériologiquement, où la seule flore bactérienne est représentée par l'entérocoque ou le bacille pseudo-diphtérique, le bactérium-coli est le *principal* agent pathogène. Ces métrites à colibacilles sont souvent imputées à tort au diplocoque de Neisser.

Dans ces conditions, on est amené à penser que des infections localisées à l'appareil génital de l'homme ou de la femme, puissent provoquer, par une marche ascendante des microbes, l'infection de la vessie, de l'uretère et même du bassinet.

Pour nous résumer, les colibacilluries doivent relever le plus souvent d'une infection provoquée par des germes issus de l'intestin où ils ont acquis, à la suite de circonstances exceptionnelles, telles que la constipation, une virulence excessive; il ne faut pas, cependant, écarter systématiquement les infections par voie directe où le syndrôme entéro-rénal ne peut-être mis en cause. Si la pathogénie de ces infections est intéressante pour les chercheurs, leur traitement est non moins utile aux cliniciens qui ne connaissent que trop bien leur ténacité et les difficultés d'une thérapeutique efficace.

Avant d'envisager le traitement actuellement employé, jetons un rapide coup d'œil sur le Bactérium Coli, ses caractéristiques bactériologiques et ses propriétés biologiques.

CHAPITRE PREMIER

Etude bactériologique du Colibacille

Le bactérium coli ou bacillus coli communis ou encore bacille du colon a été isolé, la première fois, en 1885 par Escherich des selles d'un nouveau-né. Ce germe est parmi les plus répandus dans la nature où il se trouve, le plus souvent, à l'état de saprophyte.

On a désigné sous le nom de para-colibacilles des variétés atypiques de ces germes et nous reviendrons d'ailleurs sur ce point.

La forme coccobacillaire et l'aspect bipolaire sont généralement les plus fréquents. Ce germe est généralement mobile et cette mobilité est due à quelques cils insérés à ses extrémités. Au point de vue cultural, le développement du coli est toujours précoce et abondant et il pousse avec une grande facilité sur tous les milieux communément utilisés, il trouble rapidement le bouillon, à la surface duquel il forme un mince voile dégageant une odeur fécaloïde typique. Le colibacille pousse également avec rapidité en eau peptonée et sur gélose inclinée. Sur la pomme de terre, il forme un enduit

saillant, jaunâtre et légèrement visqueux et coagule le lait rapidement. On différencie facilement ce germe par les propriétés biologiques suivantes :

1° Milieu lactosé : virage et dégagement abondant de gaz;

2° Lait tournesolé : virage au rouge en 24 heures avec coagulation du milieu;

3° Petit lait tournesolé : virage au rouge en 24 heures;

4° Gélose au rouge neutre : fluorescence, décoloration, dislocation;

5° Indol : production d'indol;

6° Gélatine : non gélatinolytique.

Le colibacille a une vitalité considérable. On le trouve fréquemment dans certaines eaux où il résiste fort bien au froid et à la chaleur.

Ce germe donne toujours de l'indol aux dépens des peptones.

Certains sérums sont capables d'agglutiner le colibacille, mais le plus souvent il faut que le sérum soit homologue vis-à-vis de ce germe, c'est-à-dire qu'un colibacille donné ne peut être agglutiné que par du sérum de l'organisme qu'il infecte. On a, cependant, signalé des exceptions à cette règle, au cours de certaines épidémies, mais ces faits ont été contestés.

Cette difficulte d'agglutination par les sérums hétérologues prouve bien qu'il n'existe par un colibacille, mais

de nombreux colibacilles présentant, dans l'ensemble de leurs attributs, de nombreuses variantes. On a décrit des types immobiles (colibacilles signalés dans l'endocardite infectieuse par Gilbert et Lyon), des types ne donnant pas d'indol, des types ne réduisant pas le rouge neutre, des colibacilles chromogènes à pigments verts. Gilbert et Lyon ont groupé tous ces types sous l'étiquette de « paracolibacilles ».

Il faudra éviter de confondre le colibacile avec le bacille de Friedländer que l'on trouve fréquemment dans les infections des voies urinaires, ce dernier est toujours immobile et encapsulé, la recherche de l'indol, parfois positive avec le procédé d'Herlich, l'est très rarement par le procédé de Salkovski; le lait est tardivement coagulé.

D'ailleurs l'*action pathogène* de ces différents colibacilles ou para-colibacilles n'est pas sensiblement différente et a été vérifiée tant chez l'homme que chez l'animal.

Comme nous l'avons dit au début de ce travail, le colibacille provoque parfois chez l'homme des septicémies d'une extrême gravité, mais, il faut bien le reconnaître, il s'agit, le plus souvent, d'infections localisées et bénignes. L'appareil digestif, les voies biliiaires et surtout les voies génito-urinaires peuvent être atteintes. Chez l'animal son rôle pathogène semble moins étendu

que chez l'homme. On ne l'a guère signalé, jusqu'à présent, que dans l'entérite de la vache et dans certaines infections urinaires du chien et du porc.

Au point de vue expérimental, la virulence de ce germe se montre extrêmement variable. Sur le cobaye les méthodes les plus sévères d'inoculation sont les voies intra-péritonéales et intra-pleurales, la voie sous cutanée ne provoque généralement qu'un petit abcès au point d'inoculation. La souris et le lapin sont aussi peu sensibles que le cobaye, cependant Gilbert et Lyon ont obtenu chez un lapin, quelques semaines après l'injection intra-veineuse une polyomélite antérieure.

Les bouillons de culture filtrés sont toxiques pour un animal s'ils sont injectés à fortes doses et l'on a prétendu, pendant longtemps, que la véritable toxine colibacillaire était adhérente au corps microbien (endotoxine).

Tout récemment, dans une communication à l'Académie des Sciences, H. Vincent disait : « J'ai montré « précédemment que la toxine du colibacille n'est pas « une. Il existe une exotoxine neurotrope, destructrice « des cellules motrices et sensitives de la moëlle épi- « nière et du bulbe, une endotoxine entérotrope dont « l'effet s'exerce sur la muqueuse et les glandes de « l'intestin ainsi que sur l'appareil hépato-biliaire. Les « corps bacillaires contiennent également une protéïne

« toxique qui résiste à la température de 100° et tue la « souris. »

Kaiser a mis en évidence une « coli-lysine » active pour les globules rouges du chien, du cheval et du bœuf, capable de résister à un chauffage de 120° prolongé pendant 30 minutes, mais il existerait dans le sérum normal humain une anticolilysine.

DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DES INFECTIONS COLI-BACILLAIRES

Nous avons vu plus haut que la recherche des agglutines vis-à-vis d'un colibacille infectant ne peut se faire que dans les sérums homologues.

Jusqu'à présent, la recherche des sensibilisatrices n'a donné aucun résultat par les méthodes de fixation du complément.

Les intra-dermo-réactions provoquées par des filtrats de cultures en bouillons fournissent des résultats déconcertants. Le diagnoctic bactériologique de l'infection ne peut guère, dans ces conditions, qu'être basé sur la constatation directe du microbe. S'il s'agit d'une septicémie, on le recherchera directement dans le sang par une hémoculture.

Dans les produits pathologiques (urines, fécès, pus, etc.), les ensemencements directs sur les milieux de culture usuels permettront toujours un développement abondant du colibacille qui sera ultérieurement identifié selon ses caractères biologiques. Mais une règle

générale devra toujours guider le bactériologiste : *les prélèvements seront examinés et ensemencés immédiatement.* En effet, la rapidité de développement du bactérium-coli est exceptionnelle et comme, en règle générale, la gravité de l'infection dépend de l'abondance des germes, il sera toujours utile de connaître le degré de la pullulation microbienne, au moment du prélèvement.

Fisch a suivi, sous le microscope, l'évolution d'un élément microbien dans une goutte d'urine et il en a conclu, d'après le rythme qu'il avait pu observer, qu'un individu microbien était capable, à lui seul, en 12 heures et par cloisonnements successifs de donner naissance à 16.766.808 individus.

Nous ne pouvons douter de ces chiffres impressionnants et toute l'importance d'un examen ex-temporané après prélèvement aseptique est ici mis en lumière.

Il arrive fréquemment, dans les laboratoires d'analyses, des demandes d'examens cyto-bactériologiques pour urines de 24 heures. Il est évident qu'en procédant dans de pareilles conditions, les résultats sont fatalement faussés et que, dans presque toutes les urines, on trouvera un nombre surprenant de colibacilles.

Il faudra donc dans l'appréciation d'un résultat bactériologique tenir surtout compte des conditions dans lesquelles le prélèvement et l'examen ont été pratiqués.

CHAPITRE DEUXIEME

Traitement général des Colibacilluries

Les infections complexes et variées engendrées par le colibacille relèvent de traitements multiples et il nous serait bien difficile, à l'heure actuelle, d'établir une règle générale pour la cure de ces infections.

Nous avons vu combien sont variées les voies d'introduction du germe et nous savons combien un coli, provenant d'une souche déterminée, peut être différent d'un autre germe de la même espèce bactériologique. Quant aux réactions individuelles, il n'est point de praticien qui ignore leur diversité: un sujet sain ne réagira pas comme un tuberculeux ou un syphilitique, un jeune comme un vieux ou un intoxiqué.

A ce sujet, nous nous permettons de rappeler l'opinion si autorisée d'Heitz-Boyer, qui pouvait écrire: « On me demande souvent: *Quel est le traitement du syndrôme entéro-rénal?* et je réponds: *Il n'y a pas un traitement de cette maladie, mais il y a des traitements* à mettre en œuvre contre la série des lésions qui l'ont créé ou l'entretiennent. » Voilà le secret de la guérison du

syndrôme entéro-rénal... L'avis impartial de ce Maître, qui fait autorité en la matière, n'a pu que confirmer et faire grandir encore la modeste opinion que nous nous étions faite des traitements des colibacilluries, car nous avons un peu l'impression que le colibacille, comme les individus, n'est pas toujours identique à lui-même et que le même traitement pourra agir diversement selon les cas et les sujets.

Nous estimons que le bon sens du clinicien devra surtout être mis en œuvre et qu'avant d'entreprendre systématiquement les traitements modernes sur lesquels nous allons nous apesantir, il devra s'attarder à l'étude de son malade et de ses réactions.

Avant de passer en revue la vaccinothérapie, la sérothérapie, la bactériophagothérapie, nous allons envisager les différents traitements susceptibles de calmer les douleurs du malade, de diminuer la fréquence de ses mictions et, si possible, de favoriser une rapide disparition des germes infectants. Nous verrons, ensuite, comment un traitement général, capable de faire appel aux grandes lois de l'immunité, pourra, dans certains cas, être un précieux adjuvant des traitements locaux qui, appliqués avec rigueur et, en tenant compte des causes étiologiques de l'infection, resteront toujours, à notre avis, le traitement de base.

Si la colibacillurie implique la présence de colibacilles

dans les urines, elle détermine aussi diverses sécrétions plus ou moins toxiques de ces germes, sécrétions capables d'irriter et de léser les organes et les muqueuses infectées. Qui dit colibacillurie, dit presque toujours cystite: en effet, l'infection vésicale fait rarement défaut, que l'infection soit à point de départ ascendant ou descendant.

Les phénomènes de cystite sont plus ou moins douloureux, mais il est des cas où la souffrance est telle que le médecin est obligé de recourir à des analgésiques. Sans arriver à l'injection de morphine qui pourra, cependant, être parfois nécessaire, il sera avantageux de prescrire des compresses humides chaudes et laudanisées, appliquées sur l'hypogastre, des lavements à base de chloral ou de laudanum, des suppositoires à la belladone.

La formule suivante de suppositoires donne d'excellents résultats :

Extrait de belladone Héroïne	âa un centigramme.
Beurre de cacao	4 grammes.

Par ailleurs, l'hygiène et la diététique des malades atteints de colibacilluries, devront être d'autant plus rigoureuses que la cystite sera plus sévère.

D'une façon générale, le repos au lit devra être conseillé dans les cas graves, car il est évident que toute

fatigue exagérée provoquerait une congestion des muqueuses, favorable au développement microbien.

Au point de vue de l'alimentation, il faudra que ces malades évitent les épices, les salaisons, le gibier, l'alcool, le café, etc... Dans certains cas, l'état général devra être surveillé et c'est ainsi que chez les sujets nerveux, une médication calmante ou anti-spasmodique, capable de diminuer leur irritabilité, ne pourra que favoriser les bons effets des traitements locaux.

Nous avons assez insisté sur l'importance du syndrôme entéro-rénal pour que nous n'ayons pas à nous étendre trop longtemps sur le rôle normal que peut jouer la constipation chez les infectés à colibacilles; celle-ci, qui existe chez la plupart des femmes, mérite d'être traitée avec le plus grand soin.

Dans un même ordre d'idées, les embarras gastriques fébriles, les dysenteries, l'entérocolite, les hémorroïdes, les prostatites qui sont des raisons fréquentes d'autoinfection, devront être activement soignées.

Pour réaliser l'antiseptie intestinale, les formules sont nombreuses et les médicaments multiples et variés. Parmi eux, cependant, le benzonaphtol et le salol exercent une action particulièrement heureuse sur les fermentations intestinales et sur la flore microbienne, tant du grêle que du colon.

Comme l'a écrit M. le Professeur Marion, dans son

traité d'urologie, il convient surtout dans les accidents de cystite, *de modifier les urines,* soit quantitativement soit qualitativement, non seulement pour qu'elles soient peu irritantes, mais encore pour qu'elles ne soient plus un milieu de culture favorable au développement du collibacille.

Il est aisé de comprendre que les urines des colibacilluriques seront d'autant moins irritantes que les mictions seront plus fréquentes, on aura donc intérêt à administrer au malade des boissons diurétiques telles que: chiendent, queue de cerise, etc... Certains diurétiques légers tels que l'extrait mou d'uva-ursi pourront être prescrits à petites doses (50 centigrammes par jour) et ce produit est d'autant plus à préconiser qu'il est bien toléré et ne cause jamais d'irritation douloureuse et préjudiciable.

Il ne faudrait pas, non plus, exagérer l'action de ces diurétiques, car il est évident qu'une diurèse excessive diminuerait inévitablement, par une trop grande dilution, l'effet des antiseptiques dont nous avons parlé et qui sont indispensables à la bonne conduite du traitement.

Par ailleurs, la surveillance *du* pH *urinaire* est un facteur des plus importants et des plus salutaires dans le traitement des infections à colibacilles: nous avons étudié sur de nombreux malades les variations du pH urinaire, au cours des infections à colibacilles et nous

avons constaté que celui-ci varie, selon les individus, dans de grandes proportions. Cependant, pour un même infecté, ce pH urinaire reste sensiblement le même durant toute l'infection. C'est lui qu'il faut alors chercher à modifier de toute nécessité pour le plus grand bien du malade. Pour ce faire, on soumettra alternativement le malade à des régimes de boissons alcalines ou à l'absorbtion de médicaments acides. C'est — répétons-le — un des facteurs les plus importants du traitement. Si les urines sont acides, il faut prescrire des eaux alcalines, eau de Vichy, de Vals ou de Pougues, ou conseiller encore l'absorption quotidienne de plusieurs grammes de bicarbonate de soude.

Si les urines sont alcalines, il faudra au contraire préconiser l'acide benzoïque à raison de un gramme par jour, l'acide phosphorique à raison de 4 grammes par jour. Notre expérimentation personnelle nous a montré que *l'acide camphorique* remplit ce rôle modificateur mieux que tout autre; son action, loin d'être irritante, est très sédative, il acidifie légèrement les urines et son absorption régulière et journalière lutte efficacement contre la stabilisation du pH urinaire, elle permet des modifications et des variations constantes et rapides, du milieu de cultures « urines » qui entravent par suite le développement et la pullulation du colibacille.

En résumé, *ce qu'il faut éviter dans ce genre d'infec-*

tions, c'est une stabilisation du pH urinaire, car si le colibacille, comme tous les autres germes, a besoin pour se développer et se multiplier d'un milieu de culture favorable, il peut néanmoins s'adapter, avec une grande facilité, à tous milieux de culture dont l'orientation du pH se fait progressivement et lentement vers l'alcalinité ou l'acidité.

Mais cette accoutumance à des différents milieux de culture ne peut se faire qu'assez lentement et les modifications brusques des milieux empêchent ces adaptations. Il se peut d'ailleurs que certains facteurs que nous ignorons, interviennent dans le mode d'action de l'acide camphorique, mais nous sommes obligés de nous rendre à l'évidence et de constater, tout au moins empiriquement, les faits; tous les malades traités par l'acide camphorique à la dose moyenne de 1 gramme à 1 gr. 50 par jour, ont rapidement bénéficiés de cette cure thérapeutique. Leurs urines se sont rapidement éclaircies, les phénomènes douloureux se sont amendés et la flore microbienne a subi, en quelques jours, une modification telle qu'il nous a été permis, dans certains cas heureux, d'enregistrer la complète disparition des germes infectants.

Les antiseptiques urinaires classiques viendront s'ajouter avantageusement à ces médicaments modificateurs des urines que nous venons de citer. On pourra

utiliser avantageusement l'**uraseptine, l'urométine**, l'urisanine, c'est-à-dire d'une façon générale l'Hexamétylène-tétramine.

Mais l'action de ces antiseptiques est toujours plus ou moins irritante et leur posologie est bien délicate à manier.

Nous avons obtenu de bons résultats en utilisant le salol à la dose quotidienne de 1 à 3 grammes; cet antiseptique urinaire est non seulement très bien supporté par l'estomac et par les reins, mais encore son rôle antiseptique intestinal complète heureusement son action urinaire. Les balsamiques pourront aussi être utilisés avantageusement, nous avons déjà cité l'uva-ursi comme diurétique, ce médicament est également un balsamique au même titre que la térébentine, le goudron ou le santal.

Enfin, un traitement local s'imposera, et par traitement local, nous entendons une action médicamenteuse directe sur le corps microbien et les muqueuses infectées.

Dans les cas de cystite aiguë, il faudra avoir recours aux instillations; dans les cas de cystite chronique, il sera préférable de pratiquer des lavages au moyen d'une sonde qui projettera directement le liquide antiseptique dans la vessie. Les lavages à l'oxy-cyanure sont particulièrement efficaces dans les colibacilluries où il faut employer une solution d'oxy-cyanure de mercure à

1 pour 4.000; ce traitement sera continué jusqu'à la disparition complète des germes infectants, c'est-à-dire lorsque plusieurs contrôles bactériologiques auront été négatifs.

Le Professeur Marion donne de ces lavages la technique suivante :

a) La quantité de liquide injecté ne doit pas mettre la vessie en tension;

b) La quantité injectée ne doit pas revenir complètement avant que l'on recommence l'injection, afin que la vessie ne vienne pas se contracter sur la sonde, au moment du coup de piston final;

c) Injecter jusqu'à ce que le liquide ressorte absolument limpide.

Il est évident qu'avec ces données, il est impossible de préciser la quantité de liquide à introduire à chaque lavage et, dans certains cas, lorsque les urines seront particulièrement troubles et purulentes, il pourra même être nécessaire de pratiquer plusieurs lavages dans la même journée.

Ce que nous venons de dire du traitement des cystites, peut également s'appliquer au traitement des pyélites et des pyélonéphrites. On pourra, en effet, avoir recours à des lavages du bassinet et de l'urètre, de même dans certaines urétrites on pourra aussi préconiser des lavages du canal urétral.

Nous ne nous arrêterons pas sur les interventions chirurgicales qui, parfois, sont nécessitées par la présence de tumeurs, de polypes de coudures de l'urètre ou d'obstacles quelconques capables de provoquer des rétentions urinaires. On sait, en effet, que dans les phénomènes de rétention, l'infection colibacillaire ne manque presque jamais, mais nous aborderions là un chapitre chirurgical qui nous semble sortir du cadre de ce travail.

Des traitements successifs que nous venons d'envisager, retenons simplement les faits suivants qui nous semblent primordiaux :

Dans toute colibacillurie, le clinicien recherchera la modification du pH urinaire. Pour ce faire, l'acide camphorique nous semble bien être, jusqu'à présent, le médicament de choix.

Les antiseptiques urinaires devront être administrés avec une grande prudence, à cause de leur action irritante. Les balsamiques sédatifs tels que la térébentine relèvent d'une judicieuse thérapeutique; l'oxy-cyanure de mercure est l'antiseptique de choix pour le traitement local.

Nous avons pu, au cours de notre expérimentation, utiliser avec avantage, une nouvelle formule médicamenteuse : « Le Baldisedan ». Cette préparation, qui est à base d'acide camphorique, renferme également de la

térébentine, de l'hexaméthylène-tétramine, de l'extrait mou d'uva-ursi, du salol et du benzonaphtol.

Cet antiseptique urinaire, légèrement balsamique, exerce une action sédative et diurétique remarquable. Son influence sur l'intestin est très heureuse et il semble que cette formule ait été étudiée et mise au point spécialement pour le syndrôme entéro-rénal et plus particulièrement pour la colibacillurie.

Dans le cas où ces traitements locaux et généraux seraient insuffisants, il faudrait avoir recours aux médications plus modernes qui, à notre avis, peuvent être de précieux adjuvants et d'efficaces auxiliaires du traitement général.

Nous allons donc envisager successivement les méthodes actuellement en honneur, mais nous sommes enclins à croire que ces différents modes thérapeutiques, vantés par les uns, décriés par les autres, ne sont peut-être pas encore définitivement au point et ont besoin d'une expérimentation clinique prolongée avant d'entrer dans le domaine de la vraie thérapeutique.

CHAPITRE TROISIEME

La vaccinothérapie anticolibacillaire

Il nous paraît inutile, ou tout au moins superflu, de dire ce qu'est la vaccinothérapie et de rappeler son évolution depuis les remarquables travaux de Pasteur et de Wright.

La vaccinothérapie staphyloccoccique qui avait consacré définitivement la valeur de cette méthode a été étendue à de nombreux germes infectieux et quelques auteurs ont consacrés différents travaux à la vaccination curative des infections colibacillaires.

Les autovaccins, les stocks-vaccins ont été préconisés et différentes méthodes d'atténuation bactérienne ont été également mises en œuvre. De ces premières expériences est résultée une condamnation de la vaccinothérapie sous-cutanée pratiquée par des corps microbiens tués ou atténués. En effet, le colibacille est un mauvais antigène: comme nous l'avons dit plus haut, il n'existe pas un colibacille, mais de nombreux colibacilles capables, selon les cas, de provoquer des infections diverses et variées allant de la simple irritation des muqueuses

jusqu'à la septicémie rapidement mortelle: de plus, ces corps microbiens tués, même par les moyens les plus rapides et les plus efficaces tels que la chaleur (100°) ou l'iode qui, d'après Ranque et Senez, désintoxiquent les émulsions microbiennes, déclanchent toujours, du fait de leur inoculation dans un organisme, des réactions locales qui ont forcé les cliniciens à en limiter leur emploi; une émulsion vaccinale en eau physiologique renfermant environ cinq cents millions de germes nous a donné parfois des réactions locales vives, provoquant une tuméfaction chaude et douloureuse, pseudo-phlegmoneuse et nous avons pu noter, dans quelques cas, des réactions générales avec forte céphalée et hyperthermie voisinant à 40°. Il est aisé de comprendre que, dans ces conditions, de nombreux auteurs aient cherché à modifier cette formule de vaccinothérapie sous-cutanée.

En mai 1922, Mauté ayant constaté le danger des injections sous-cutanées d'émulsion de microbes tués, proposa son vaccin à la soude. A une solution au 1/10e de lessive de soude à 36°, on ajoute 10 mmg. de coli — poids humide — par cc. Au bout de 12 à 24 heures de séjour à l'étuve à 37°, on obtient une solution très légèrement jaunâtre ou même limpide. Cette solution est alors neutralisée avec précaution par l'acide chlorydrique et, lorsqu'elle est exactement neutre ou à peine alcaline, on ajoute 0 gr. 05 % d'acide phénique pour antisep-

tiser la solution. Mauté conseille l'utilisation de préparation autogène, car il reconnaît que les colibacilles sont très différents d'un individu à l'autre. Ce vaccin qui est dosé à 10 milligrammes de corps microbiens par cc., est injecté par la voie sous-cutanée. Cet auteur a également préconisé une préparation similaire par la voie intra-veineuse, mais dans ce cas, la teneur microbienne est beaucoup moins élevée et ne doit pas dépasser 1 milligramme de corps microbien par cc. de vaccin. En injections sous-cutanées à des doses progressivement croissantes de 1/2 à 2 c. 1/2, ce vaccin est toujours très bien toléré. Parfois une légère réaction locale, avec sensation de brûlure se manifeste, mais on ne note jamais de réaction générale.

L'injection intra-veineuse à la dose de 1/2 à 1 cc. 1/2 ne donne jamais aucune réaction et l'on ne connaît pas de contre-indication à cette méthode vaccinothérapique.

Nous avons utilisé ces vaccins coli-soude et nous devons reconnaître que, dans certains cas de colibacillurie grave avec hyperthermie, l'injection intra-veineuse de ces vaccins provoque presque toujours une légère défervescence. La température baisse le plus souvent et les phénomènes douloureux et inflammatoires s'atténuent assez rapidement, mais ces effets ne peuvent être constatés que pendant la durée du traitement et, dès que ce traitement est suspendu, l'infection reprend ses droits.

Ces faits semblent bien prouver qu'il n'y a pas là d'actions immunisantes et que le vaccin coli-soude réalise plutôt une protéïnothérapie spécifique qu'une bactériothérapie immunisante; d'ailleurs l'auteur semble lui-même reconnaître la valeur toute relative de sa méthode puisqu'il écrit: « Bien entendu, dans toutes les affections uro-génitales, le traitement local est particulièrement indispensable. Un des grands avantages de la vaccinothérapie est précisément de permettre de le faire dans de bonnes conditions. »

D'un point de vue purement bactériologique, nous voyons, en effet, que dans ces solutions microbiennes la texture cellulaire de la bactérie n'est plus respectée et que l'on ne retrouve plus dans ces vaccins que les termes les plus ultimes de la désintégration des protéines. Il est facile de comprendre que, dans ces conditions, l'apparition des anti-corps est, non seulement problématique, mais presque toujours impossible et que l'action heureuse constatée parfois ne relève que de phénomènes protéino-thérapiques mal définis et mal connus.

Par ailleurs, dès 1922, Mauté avait vu toute l'importance du rôle joué par la flore intestinale dans les infections génito-urinaires à colibacilles. Cet auteur préconisait, à cette époque, l'utilisation d'un vaccin intestinal à la soude préparé avec les germes isolés directement des selles, sans culture et par centrifugations successives.

Enfin Heitz-Boyer nous a appris « le Syndrôme entéro-rénal » et de nombreux travaux en ont confirmé depuis, toute l'importance. Ces recherches et ces travaux conduisirent à penser à la réalisation de l'immunisation intestinale en modifiant la flore microbienne de l'intestin; en immunisant localement la muqueuse de l'appareil digestif selon les principes de Besredka. Il était aisé de concevoir que la virulence et la vitalité du colibacille pourraient être, dans ces conditions, sensiblement modifiées; aussi de nombreux auteurs utilisèrent-ils l'entérocoque, le colibacille, des toxines, des endo et des exo-toxines, des corps microbiens intacts ou lysés pour réaliser cette immunothérapie locale. Thiercelin fit de remarquables travaux sur l'entérocoque, Fournier, dans ses études sur les infections typhiques, consacra un chapitre important à l'infection colibacillaire.

Fisch, dans le Service du Professeur Legueu, réalisa un vaccin, formule nouvelle et fort heureuse semble-t-il, qui fût appliqué systématiquement dans le service urologique de l'hôpital Necker et qui tend à se vulgariser.

Une longue expérimentation, confirmée par de nombreuses publications scientifiques, a mis en valeur les avantages de cette préparation qui est connue commercialement sous le nom de « Colitique ».

Le vaccin de Fisch agirait de trois façons:

1° Effets protéïnothérapiques dûs à l'injection de microbes morts;

2° Effets anti-toxiques dus à un extrait microbien préparé à basse température;

3° Effet anti-microbien puissant dû à un principe lytique qui, d'après l'auteur pourrait être un bactériophage?

Le mode de préparation de ce vaccin est le suivant:

1° De nombreuses souches de colibacilles de provenances directes sont émulsionnées en eau physiologique et le tout est porté à l'ébullition. L'emulsion contient donc des microbes tués et des sécrétion microbiennes plus ou moins modifiées par le chauffage;

2° A cette émulsion, on ajoute un filtrat d'une culture en bouillon de 24 heures;

3° Enfin un principe lytique qui d'après les auteurs Ptoki et Fisch, « est peut-être un bactériophage ».

Il eut été souhaitable que l'on fût fixé dévantage, et d'une façon plus scientifique, sur ce point délicat qui semble bien être, cependant, l'élément original de cette préparation.

Ce vaccin peut être administré soit par voie sous-cutanée, soit par voie buccale, soit en applications locales. L'administration peros est surtout à retenir, car, ainsi que nous l'avons déjà dit, la vaccination sous-cutanée peut exposer à des incidents et la vaccination locale être parfois dangereuse, étant donné l'impossibilité de con-

naître à l'avance le pouvoir d'absorption de la muqueuse vésicale.

En effet, il est aisé de concevoir que la muqueuse d'une vessie saine réalise un pouvoir d'absorption minime, si ce n'est nul, alors que dans une vessie irritée et infectée, en pleine desquamation, il existe de véritables plaques offrant un pouvoir d'absorption considérable. Dans ces conditions, un filtrat qui pourra être toléré par une muqueuse peu lésée, sera capable de déterminer des accidents d'intoxication lorsqu'il s'agira d'une muqueuse profondément atteinte.

Fisch répartit son vaccin buccal en ampoules de 3 cc. et il conseille d'absorber, chaque matin, pendant dix jours, à jeun, le contenu d'une ampoule dans un peu d'eau bouillie ou d'eau minérale (Evian, Vittel, Contrexéville).

Le traitement doit être repris par série de 10 jours et jusqu'à la disparition complète des différents phénomènes inflammatoires et infectieux.

Le Laurier et Fisch ont obtenu dans le traitement des pyélo-néphrites gravidiques des résultats remarquables par la vaccination buccale.

Nous avons utilisé d'une façon sérieuse et suivie « le colitique » de Fisch et nous devons reconnaître qu'il produit une amélioration très nette et manifestement rapide; de plus, les résultats obtenus sont durables, la flore bac-

térienne intestinale étant très certainement modifiée, ainsi que nous l'avons vérifié dans de nombreux cas. La flore bleue intestinale augmente assez rapidement, tandis que la flore rouge, principalement constituée par le colibacille, diminue, au cours du traitement.

Nous avons noté chez un colibacillurique profondément infecté, les deux examens bactériologiques suivants réalisés sur des frottis de fécès.

Avant le traitement par le colitique

A. Flore rouge..... 80 %

A. Flore bleue..... 20 %

Après dix absorptions d'ampoules de colitique

B. Flore rouge..... 60 %

B. Flore bleue..... 40 %

Nous avons revu ce malade quelques semaines après cette cure vaccinale, et sa formule bactérienne intestinale s'était maintenue dans les proportions semblables au deuxième examen.

Cet exemple nous montre bien que l'effet de la vaccination buccale peut être durable et qu'il est vraisemblable de penser à des phénomènes d'immunisation — peut-être d'immunisation locale, mais certainement d'immunisation active, car l'infection urinaire de notre malade s'était considérablement améliorée.

CHAPITRE QUATRIEME

La Sérothérapie antibacillaire

Il était naturel de penser à une immunisation passive, en raison des bons résultats enregistrés au cours de certaines immunisations actives.

La sérothérapie, malgré ses inconvénients d'ordre général, que nous citerons plus loin, fut étudiée particulièrement par M. le Professeur H. Vincent, qui a présenté à l'Académie des Sciences de nombreuses communications concernant les effets thérapeutiques d'un nouveau sérum anticolibacillaire.

La *Presse Médicale* enregistrait les bons effets de cette sérothérapie anticolibacillaire et concluait: « Le Professeur Vincent a préparé un sérum spécifique nouveau et les bases expérimentales de cette méthode, ainsi que les premiers cas de guérisons ont été signalés en 1926. »

Comme nous l'avons déjà signalé, le colibacille peut, dans certaines conditions et sur certains terrains, créer de véritables états infectieux rebelles et tenaces, comparables en tous points aux fièvres typhoïdes ou para-typhoïdes; il peut engendrer de véritables septicémies ou

des affections localisées extrêmement graves, telles que l'appendicite gangréneuse ou la dolécystite suppurée. Nous avons également parlé des piélonéphrites à bacillus-coli ainsi que des nombreuses suppurations localisées qu'il engendre dans l'appareil urinaire, on peut même retrouver ce germe dans certaines périostites, ce qui est bien en faveur de son pouvoir éminemment pathogène.

Il était donc logique de songer à créer artificiellement chez l'animal une immunisation active capable de déclancher l'apparition d'anti-corps humoraux.

H. Vincent a préparé sur le cheval un sérum anti-colibacillaire, anti-microbien et anti-toxique.

Cet auteur a associé à des émulsions microbiennes deux principales toxines: une exo-toxine neurotrope, la plus fréquente détruite à 75° et une endo-toxine entérotrope détruite à 95/98°. Les chevaux préparés à l'immunisation reçoivent, non seulement ces exo et endo-toxines, mais encore un très grand nombre d'espèces de colibacilles provenant de souches différentes et, bien entendu pathogènes; mais parmi ces différentes souches, il en est de nombreuses qui présentent des variantes biologiques. C'est ainsi que certaines espèces sont très mobiles. d'autres, les plus rares, sont parfois immobiles; la fermentation des sucres, la production de l'indol peuvent parfois présenter des caractères différentiels, bien que

le pouvoir pathogène soit approximativement similaire. Il était donc naturel de penser que pour obtenir un sérum efficace, il fallait utiliser le plus grand nombre de germes de provenances différentes, afin de réunir la plus grande variété d'antigènes, susceptibles de fournir un sérum entièrement polyvalent. (D'ailleurs les classifications biologiques du colibacille ne paraissent point avoir une valeur absolue et nous estimons que leur pouvoir pathogène est la seule qualité qui soit vraiment indispensable, car les propriétés biologiques sont modifiables avec les circonstances et souvent déroutantes.)

Selon Vincent, le sérum anticolibacillaire injecté à un malade atteint d'appendicite gangréneuse, qui se complique malheureusement trop souvent de perforation et de péritonite localisée, est un adjuvent précieux de l'intervention chirurgicale.

Clavelin a eu 100 % de guérisons chez 42 opérés; Duguet, Foisy, de Châteaudun, 100 % de guérisons chez 60 opérés; Chevassu, Maisonnet, Petit, L. Bernard, A. Lippens ont enregistré des guérisons démonstratives dans les pyélonéphrites suppurées.

La spécifité d'action du sérum de Vincent a été nettement démontrée, car chez certains malades présentant des pyélonéphrites à différents germes associés, seuls les colibacilles ont disparu après le traitement sérothérapique, alors que les autres germes tels que staphylocoque, entérocoque, anaérobies ont persisté. Le Professeur Vin-

cent, qui a signalé à plusieurs reprises d'heureux résultats avec son sérum, reconnaît qu'il est parfois utile d'adjoindre à la sérothérapie des traitements locaux tels que la désinfection du bassinet et de la vessie.

En effet, d'après cet auteur, les anti-corps injectés au malade ne filtrent que passagèrement et en très faible quantité dans l'urine et d'une façon trop insuffisante pour empêcher la multiplication et la pullulation en milieux urine des germes. Par contre, il est facile de concevoir que dans les états septicémiques aigus, l'utilisation du sérum à doses massives soit plus indiquée et vrai-bacillus-coli dans les urines, avec contrôle bactériologi-semblablement plus efficace, car dans ce cas, l'action des anti-corps est totale et pour ainsi dire brutale.

Les cas de guérisons cités par Vincent et par d'autres auteurs sont assez nombreux; tout dernièrement, M. le docteur Lepoutre, professeur à la Faculté libre de médecine de Lille, citait un cas de disparition complète du bacillus-coli dans les urines, avec contrôle bactériologique 24 heures après la première injection; l'auteur reconnaît d'ailleurs « que ce fait est exceptionnel ».

M. Vincent rapporta à l'Académie, le 27 novembre 1928, une guérison de septicémie coli-bacillaire en quatre jours, M. le docteur G. Gauthier, médecin-chef de l'hôpital civil de Dreux, présente une observation d'une enfant âgée de 3 ans, atteinte d'angiocholite et de néphrite aiguë

avec une température dépassant 40° pendant trois semaines, guérie en quelques jours par la sérothérapie. L'auteur écrit: « La guérison de cette petite malade est vraiment merveilleuse, car, en présence des symptômes si graves qu'elle a présenté, je l'avais considérée comme perdue. »

En somme, il semble bien résulter de ces différentes observations que l'action spécifique du sérum est indéniable.

Dans les infections graves, où l'élément microbien est peut-être moins en jeu que la toxine microbienne, le clinicien n'a que difficilement le droit d'hésiter: la *conduite sérothérapique s'impose.* Mais parmi les infections à colibacille que nous voyons chaque jour, dans une très grande majorité des cas, il s'agit d'infections bénignes chroniques ne présentant point de réels caractères de gravité et sur lesquelles la sérothérapie n'est pas toujours indiquée.

En effet, l'utilisation du sérum comporte et implique toute une série d'inconvénients qu'il est impossible de passer sous silence et nous estimons que l'emploi d'un sérum, dans une maladie bénigne, soulève un problème délicat à interpréter.

S'il est souvent aisé d'éviter des accidents graves, des chocs, en s'entourant des garanties offertes, par exemple, par la méthode sub-intrante de Besredka, il est

cependant le plus souvent impossible d'éviter des accidents sériques fâcheux et souvent douloureux, tels que les érythropermies, les prurits, les douleurs articulaires, etc., qui nécessitent une immobilisation complète du malade, pendant plusieurs jours.

M. Vincent reconnaît lui-même, que, contrairement à l'opinion de certains auteurs, l'immunité dans les colibacilluries n'est pas créée par les précédentes infections; cette immunisation passive passagère sera donc incapable de créer cette immunité et on peut bien se demander, dans ces conditions, si les risques d'une sérothérapie qui peut amener une sédation momentanée, implique, dans tous les cas, l'utilisation de la méthode.

M. Vincent écrit que si après la troisième injection de sérum l'urine du malade n'est pas devenue plus claire, il faut systématiquement avoir recours à des lavages avec une solution argentique et il conseiller également, aux maladès traités et guéris, une hygiène générale intestinale et alimentaire.

Nous estimons qu'avant de s'engager dans la voie sérothérapique, le clinicien devra toujours dans les cas bénins, c'est-à-dire les plus fréquents, avoir recours aux traitements locaux et généraux que nous avons préconisés et, principalement, faire l'essai d'une médication systématique par l'acide camphorique à raison de 1 gr. par jour.

Par contre, dans les cas graves, dans les septicémies, comme dans toutes les affections où les toxines microbiennes entrent en jeu, la sérothérapie s'impose et le seul sérum à conseiller à l'heure actuelle est le sérum de M. le Professeur Vincent, qui a été largement et systématiquement utilisé dans les différents services hospitaliers.

Nous ne saurions terminer ce travail sans consacrer quelques lignes à l'emploi des bactériophages dans le traitement des colibacilluries. Cette méthode, qui a compté bien des recherches et intéressé de nombreux bactériologiques, mérite d'attirer quelques temps notre attention.

CHAPITRE CINQUIEME

Traitement par le bactériophage de F. d'Hérelle

F. d'Hérelle, dans un compte rendu à l'Académie des Sciences, le 10 septembre 1917, signalait l'action antagoniste sur le bacille dysentérique d'un microbe invisible.

Dans la littérature scientifique, deux mémoires se rapportant à cette question avaient été déjà publiés par Hankin et Twort. Ce dernier avait obtenu par des cultures de colibacilles isolés de la muqueuse intestinale d'un chien, atteint de la maladie du jeune âge, une transformation de culture normale en une matière transparente, d'aspect vitreux. « Cette substance d'aspect vitreux, dit cet auteur, contient une enzyme qui est détruite à 60°, d'un autre côté, cette substance est susceptible de croître indéfiniment, puisqu'elle est indéfiniment repiquable sur une culture du microcoque. » Et l'auteur ajoutait: « S'agit-il d'une enzyme cultivable, d'un trotoplasma vivant, sans forme définie? S'agit-il d'une forme ances-

trale du microcoque qui ne peut cultiver que sous cette forme, mais qui incite le microcoque normal à prendre cette forme de régression? ou bien d'une enzyme sécrétée par le microcoque lui-même qui produit ainsi sa propre destruction par formation d'une nouvelle quantité d'anzymes destructives? La substance d'aspect vitreux est-elle enfin constituée par *un virus filtrant?* ce dernier pouvant provenir de l'air et venir contaminer les cultures du microcoque en traversant la bourre de coton fermant le tube? »

Le problème que Twort avait posé a été repis en France, par d'Hérelle, qui a approfondi la question et qui, grâce à son expérience fondamentale sur le bacille de Shiga, isolé d'un cas de dysenterie grave sur un malade de l'hôpital Pasteur, a pu présenter au monde scientifique son originale conception sur le bactériophage, ultra virus parasite des bactéries et véritable principe lytique, provenant de déjection des infectés. Cet auteur a mis au point la technique de l'isolement du bactériophage et de l'exaltation de sa virulence. Il a montré sa multiplication aux dépens des bactéries en milieux liquides et mis en évidence le rôle de parasite obligatoire, principalement sur le bacille dysenterique. D'Hérelle a montré que son expérimentation et les recherches qu'il a indiquées peuvent être répétées et contrôlées facilement par tous les bactériologues.

Il a pu isoler un bactériophage, s'attaquant au colibacille que l'on trouve fréquemment et normalement dans les déjections des vertébrés et invertébrés normaux, mais qui n'est qu'exceptionnellement doué d'une grande virulence. Par contre, dans les états pathologiques les plus variés et, principalement au moment du déclin de ces infections, on peut isoler des souches très actives. A noter, d'ailleurs, que le bactériophage, même le plus actif pour une souche de coli bien déterminée, peut se montrer complètement inactif pour une autre souche de la même espèce.

D'après l'auteur, le colibacille présente toujours à sa sortie de l'organisme un certain degré de résistance, avec le bactériophage il formerait dans l'intestin une culture mixte. Il peut sembler étrange qu'une bactérie si commune, hôte normal de l'intestin puisse, dans certains cas, déterminer des infections graves. D'Hérelle s'est demandé en quoi ce coli-pathogène différait d'un coli banal. Sur cinq échantillons d'urine provenant d'individus atteints de pyélo-néphrite, cet auteur a constaté qu'il s'agissait, non pas de colibacilles à l'état pur, mais d'une culture mixte: *coli+bactériophage,* dans laquelle le coli était doué d'une forte résistance, sans pour cela être réfractaire. L'udine ensemencée sur gélose permet d'obtenir une culture parsemée de plages dans un cas et dans les autres cas, l'étalement sur gélose d'une culture

en bouillons donnait le même aspect. D'après l'auteur, la lutte se poursuit dans l'organisme, comme sur un milieu de culture, entre le bactériophage et le bacilus coli: le bacilus coli ordinaire n'est pas pathogène, le bacilus coli résistant le devient du fait même de sa résistance à l'action du bactériophage. C'est l'issue de cette lutte qui décide du sort de l'infection. et il est aisé de comprendre, qu'avec cette conception, l'auteur ait pensé à adepter les bactériographes ou du moins à créer des adaptations de bactériophages à des colibacilles pathogènes et bien déterminés.

En observant scrupuleusement les règles de cette adaptation qui sont d'ailleurs le plus souvent très difficiles et très longues à obtenir, l'on peut dans la majorité des cas avoir un principe lytique d'une action thérapeutique évidente. Nous en avons fait personnellement des essais et nous avons pu, en maintes circonstances, vérifier ces faits. Malheureusement, il semble que le colibacille qui se laisse attaquer au début d'une infection par un bactériophage adapté, acquiert assez rapidement une certaine résitance qui lui permet de lutter contre l'action lytique et destructive, si bien que les résultats heureux enregistrés dans les premiers jours de la cure ne semblent pas devoir se maintenir, tout au moins dans la grande majorité des cas. De plus, il existe certaines espèces de colibacilles pour lesquelles l'adaptation d'un bactério-

phage, de quelque provenance qu'il soit, et notamment des filtrats d'eau d'égout, est pratiquement impossible. Dans ce cas, bien entendu, on est obligé d'avoir recours à d'autres méthodes de traitement.

Certains auteurs ont rapporté des observations intéressantes de traitements par le bactériophage d'Hérelle. Grenet et Isaac Georges rapportent vingt-six cas de pyélonéphrite dans lesquels ils ont obtenus 17 fois une lyse satisfaisante et enregistré des améliorations manifestes dans trois cas de pyélonéphrite aigus d'origine gravidique.

Les infections chroniques, d'après ces auteurs, nécessitent un traitement de longue durée, bactériologiquement les résultats soient moins favorables et, si la pyurie disparaît, il reste, très souvent, une persistance de la colibacillurie. Beckerich, Hauduroy, R. d'Alsace ont enregistré des résultats analogues. Personnellement, nous avons eu l'occasion d'employer des auto et des stock-vaccins bactériologiques et pour cela nous avons utilisé différentes voies de pénétration: tantôt les bactériophages ont été administrés per-os, tantôt nous avons eu recours a des injections locales et — dans certains cas rebelles — nous avons utilisé les injections sous-cutanées. Notre modeste expérimentation nous engage à préconiser l'administration per-os qui semble donner les meilleurs résultats — les injections sous-cutanées nous semblent com-

plètement inactives et les applications locales qui, d'ailleurs, consistent le plus souvent à injecter un filtrat de bactériophage dans la vessie sont presque toujours inagissantes, le bactériophage étant rapidement expulsé dans les mictions.

Il semble bien évident que la thérapeutique par le bactériophage, tout au moins en ce qui concerne les infections à colibacilles, ait besoin d'une mise au point. L'existence d'un principe lytique pouvant s'adapter et s'exalter est indiscutable: c'est là certainement une très belle découverte scientifique et il n'est pas nécessaire pour lui donner plus d'ampleur qu'elle trouve dans le domaine médical une application thérapeutique.

Conclusions

De l'ensemble des travaux que nous venons de passer en revue et de notre modeste contribution personnelle, il semble bien que :

1° La colibacille, saprophyte banal de l'intestin, peut acquérir dans certains cas une virulence et une vitalité exceptionnelles qui lui permettront de créer des états infectieux, variables, différents suivant les terrains et les localisations, rassemblés sous la dénomination trop générale de *colibacilloses*.

2° La colibacillurie, symptôme le plus fréquent de ces états infectieux, découle le plus souvent du syndrôme entéro-rénal: mais il est des cas où l'infection peut être d'origine ascendante et n'avoir aucun rapport avec la flore microbienne intestinale.

3° Le traitement médical de la colibacillurie consistera — avant tout — à conseiller aux malades une bonne hygiène et une stricte diététique, à calmer les phénomènes douloureux, à administrer des diurétiques, des antiseptiques et des balsamiques doux.

Mais, *le point essentiel de ce traitement* devra toujours tendre à modifier les urines: le milieu de culture « uri-

ne » possède un pH qui devra être changé le plus souvent possible.

L'acide camphorique, à la dose journalière de 1 gr. est un excellent modificateur du pH urinaire, les germes infectieux ne se multipliant et ne pouvant vivre que très difficilement dans un milieu dont la réaction varie souvent.

Les lavages à l'oxy-cyanure de mercure à 1/4.000 semblent réaliser le meilleur traitement de désinfection locale.

4° La vaccinothérapie est un adjuvent utile du traitement médical.

Les vaccins chauffés ou iodés, injectés par voie sous-cutanée déclanchent parfois des réactions violentes qui doivent limiter leur emploi.

Les vaccins à la soude de Mauté, injectés par voie intr-veineuse provoquent souvent une sédation heureuse, mais passagère.

La vaccination par voie buccale préconisée par Fisch et de nombreux auteurs, a une action indéniable, dans les colibacilluries qui relèvent du Syndrôme entéro-rénal. Il semble, qu'à l'heure actuelle, l'administration per-os soit la meilleure.

5° La sérothérapie anticolibacillaire doit être réservée aux états infectieux graves et rebelles, aux formes cliniques septicémiques, en un mot aux « colibacillémies ».

Le sérum de Vincent, antimicrobien, et antitoxique, a permis d'enregistrer d'intéressants résultats.

6° Le bactériophage de F. d'Hérelle a été adapté à de nombreuses races de colibacilles, mais on se heurte souvent à des espèces réfractaires, ou tout au moins à des races de colibacilles dont la résistance s'accroît assez rapidement vis-à-vis du bactériophage, même le mieux adapté.

Il semble que les applications pratiques de cette découverte scientifique ne soient pas encore définitivement au point.

En résumé, le traitement de colibacilluries relève surtout, à notre avis, d'un traitement médical; en cas d'échec ou d'insuffisance thérapeutique, ce qui est rare, la vaccinothérapie et la sérothérapie viendront heureusement s'y ajouter, elles devront être judicieusement adaptées aux cas cliniques et n'être mises en œuvre qu'après un diagnostic précis de la forme clinique et de la localisation.

Vu le Doyen,
ROGER.

Vu le Président,
CH. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

Bibliographie

ACHARD et RENAUD. — Sur les bacilles de l'infection urinaire. Compte rendu de la Société de Biologie, 12 décembre 1891, page 1.230.

ALBARRAN. — Etude sur le rein des urinaires. Thèse de Paris, 1889.

ALBARRAN et RENAULT. — Sur le rapport du bactérium coli avec le bactérium pyoegène. Soc. de Biologie, 12 déc. 1891.

ALBARRAN et MOSNY. — Sérothérapie de l'infect. urinaire. Compte rendu Acad. des Sc., 4 mai 1896. Congrès de Médecine de Nancy, 6 août 1896.

ANDGÉ. — La vaccinothérapie dans les affections urinaires. *Bulletin de la Société Fr. d'Urologie*, 1923, p. 204.

ALBARRAN et HALLE. — 1° Notes sur une bact. pyoegène et sur son rôle dans l'infect. urinaire. *Bull. de l'Acad.*, août 1888.

— 2° Travaux scientifiques. Exposé de titres.

AUDEBERT, CAFFORT et GALY-GASPARROU. — Pyélonéphrite grave du post-partum traitée avec succès par la vaccinothérapie (filtrats colibacillaires). — Société d'Obst. et de Gyn. de Toulouse, séance 23 nov. 1926.

AUBERTIN. — Les principes de la vaccinothérapie. *Progrès Médical*, 14 mai 1921.

Bazy. — La pyélonéphrite gravidique n'existe pas. *Bull. Méd.*, 13 mars 1908.

— Mécanisme de l'action de la vaccinothérapie. Ac. Méd., 20 nov. 1928.

Bazy Pierre. — Note sur les vaccinations préopératoires. C. R. de l'Ac. des Sc., juin 1922.

Beckerich et Handuroy. — Le traitement des infections à colibacilles par le bactériophage. *Bull. Méd.* 1923, p. 275.

Bordet et Ciuca. — Le bactériophage de d'Herelle. Sa production et son interprétation. C. V. Soc. Biol., 1920, t. LXXXIII, p. 1.293.

Brindeau et Reglade. — *Bull. de la Société de Gynécologie*, 1921, p. 120.

Bitter et Gundel. Untersuchungen uber Bacterium coli al Erreger von Cystopyelitiden. Klin. Woch., 18 nov. 1924, 2141-2144.

Burgess. — The appendix and urinary coli infections *Brit. Med. Journ.*, 26 janvier 1924, 170; 16 février, 292-293.

Clado. — Etude sur une bact. septique de la vessie. Thèse Paris, 1886.

Couvelaire. — Traitement des pyélonéphrites chez la femme en état de gestation. Gynéc. et Obst., 1920, p. 449.

Cathelin. — Les pyélonéphrites dans la grossesse et leur traitement moderne. *Le M. M.*, 1, 15 nov. 1928.

Chevassu. — Vaccination dans les infections urinaires. Ass. Franç. d'Urologie, 1921, p. 407.

— Traitement des colibacilluries en particulier par le sérum de Vincent. Soc. belge d'Urol., 18 juin 1925.

— Guérison d'un cas de colibacillurie par le sérum anticolibacillaire de Vincent. Congrès Ass. franç-Urol., 5 octobre 1927, p. 229.

CRISTOL (de Nice). — Les cystites à colibacilles. Congrès d'Urologie, Paris, 5-9 octobre 1926.

CRANCE. — Treatment of colon bacillus infections of the upper urinary trait with autogenous vaccin. *Med. Journ. A. Record,* 19 mars 1924, th. 308-09.

COURCOUX, PHILIBERT, CORDEY. — Un cas de pyélonéphrite traité par le bactériophage d'Herelle. *Bull. Soc. Méd. Hôp.,* 1922.

DALSACE. — Le bactériophage de d'Herelle, ses applications en thérapeutique urinaire. Thèse de Paris, 1925.

D'HÉRELLE. — 1° Le bactériophage, son rôle dans l'immunité. Masson et Cie, 1921.

— 2° Compte rendu Académie des Sciences, 10 septembre 1917. Sur un microbe invisible antagoniste du bacille dysentérique.

DUGEON. — Infect des voies urinaires due au colibacille (Lancet 1903, p. 613). — *Annales of Surgery,* 1908 et 1910.

DOPTER et SAGUÉPÉE. — Précis de bactériologie, 1914.

DURRIEUX (de Vichy). — Deux cas de bactériurie à colibacilles guéris par l'auto-vaccin. — Assoc. Fr. d'Urol. oct. 1920.

— Vaccine therap. in urinary infections. — Congrès de Rome, 1924.

ERTZBISCHOFF. — Traitement des pyélonéphrites non tuberculeuses chez l'homme. — *J. d'Urologie,* 1919, p. 39.

FISCH. — Le rôle du colibacille dans l'infection urinaire. — *Revue pratique des maladies des pays chauds,* février 1927.

— Cristaux d'oxalate de chaux dans les cultures des colibacilles. — *Bull. de la Sté franç. d'urologie,* 1927.

— Les variations de morphologie du bact. coli dans les infect urinaires. — Extr. *Journ. d'urologie,* tome XXI, mars 1926.

FISCH ET POTOCKI. — Remarques sur le mode d'emploi des filtrats microbiens en appl. locales (extrait). — Soc. obstétr. et de gynécologie de Paris, séance du 7 juillet 1924.

FEY. — Résultats de douze interventions pour syndromes douloureux d'hydronéphrose. Rôle prépondérant des (Extr. des archives urolog. de la clinique de Necker, tome VI, fasc. 2).

FLANDRIN. — Etude clinique et thérapeutique des pyélonéphrites chroniques. — Travaux de la clinique urologique de Necker. — *Rev. pratique des maladies des pays chauds,* fév. 1927.

FRANKE. — Neber die coli infect. — Berlin klin W.

FRISCH. — Zur Behaudlung du koli infektion des harutrktus mit hakteriohagen. — *Wien Klin. Woch.* 23 juillet 1925, p. 839-841.

FRAMM. — Zur Therapie der koli infektion der Weiblichen Harnorganen unter besonderer Berücksichtigung der Coli-Ytren. — Münch Med Woch., 27 juin 1924.

GERACHTY. — Résultats de la vaccinothérapie des différentes infections urinaires. — Trans. Amer. Ass. Genit. urin., New-York, 1910.

GRANDJEAN. — Les infections urinaires d'origine intestinale. — Trav. de l'hôp. d'urologie, 1923.

GAYET. — Prostatite à colibacilles. — *Lyon Méd.*, 27 janv-1929.

GAEHLINGER ET BECART. — La vaccination des colites par voie buccale. — *Presse Méd.*, 30 janvier 1929.

GOLDENBERG, FRESQUET. — Vaccination intradermique de la colibacillose urinaire. — *L'Hôpital*, août 1925.

GORY et JAUBERT. — Spermoculture, sa technique et sa valeur diagnostique. — *Journal d'Urologie*, avril 1928, tome 26.

HAUKIN. — *Annales de l'Institut Pasteur*, Tome X, n° 9. — L'action bactéricide des Eaux du Gange sur le vibrion du choléra.

HELMHOLZ H. F. — The production of local renal lesions in rabbitts by intravenions injections of certain stains of B. Coli. — *Journ. infect Disc.* de 1927, p. 448, 456.

HAENENS. — Contribution à l'étude des pyélites. — Rapp. annuel de la Société belge d'Urologie, 1923-1924.

HEITZ-BOYER. — La vaccinothérapie dans le syndrome entéro-rénal. — *Le Monde médic.*, I. 15 nov. 1928.

— Le syndrome entéro-rénal. — *Journ. Méd. Franç.*, mai 1922.

ISELIN. — La vaccination en urologie. — Soc. franç. d'urologie, 1923.

JACQUET. — Considérations sur le traitement des pyélonéphrites par la vaccinothérapie. — Thèse de Lyon 1924.

JAUBERT. — *Sciences médicales,* 31 oct. 1924. — Epididymite à colibacille et auto-vaccinothérapie.

KROGIUS. — Recherches sur l'infection urinaire. — *Ann. mat. genit. urin.,* 1894.

— Sur le rôle du bactérium coli commun dans l'infection urinaire. — *Archives de médecine expérimentale,* tome I, 1892, p. 74.

LE FUR. — De la part respective du rein et de la vessie dans les affections urinaires à colibacille. — *Bullet. et Mémoire de l'Assoc. Franç. d'urol.,* 1928.

LEGUEU, FEY, TRUCHOT. — La motricité normale et pathologique du bassinet. Son exploration par la pyéloscopie. Tome V, *Arch. Urol. cl. Necker.*

— Physiologie normale et pathologique du bassinet étudiée à l'aide de la pyéloscopie. — *Bull. Ac. Méd.,* n° 24, 15 juin 1926.

LEGUEU et FISCH. — Influences des causes générales sur la persistance des urétrites chroniques. — *Le Monde médical,* 1-15 nov. 1928.

— Stade sanguin du colibacille. — Soc. fr. d'Urol., 18 mars 1929.

LEGUEU. — Résultats éloignés des pyélonéphrites de la grossesse. — Soc. d'obstr. gynéc. Pediat., 11 nov. 1907.

— La vaccination dans les infections urinaires. — *Soc. fr. d'Urol.,* 1920.

LE LORIER. — Colibacillose et helminthiase chez la femme.

— Les pseudo-pyélonéphrites de la gestation. — *Le Monde Médical*, 1-15 nov. 1928.

LE LORIER et FISCH. — Exposé de quelques particularités de la méthode à employer pour l'examen cytologique des urines, notamment dans le cas de pyélonéphrite de la gestation. — Soc. d'obstr. et gynéc., 8 juin 1925, page 473.

— Du rôle de l'irritation chronique par micro-cristaux dans la pyélonéphrite. — *Bull. Soc. obstr. et gyn. de Paris*, n° 9, nov. 1927.

— Pyélonéphrite gravidique; vaccin anticolibacillaire complexe de Fisch. — Soc. d'obstr. et gynéc., Paris, 8 déc. 1924.

LE LORIER. — Le traitement des pyélonéphrites gravidiques par la vaccination buccale au moyen de vaccin anticolibacillaire complexe de Fisch. — *La Semaine des Hôp. de Paris*, n° 7, 13 fév. 1925.

LARGET, LAMARE, MOREAU. — Traitement des infections urinaires à colibacille par l'autovaccination. — *Presse Méd.*, 13 déc. 1926.

LÖWENBERG. — Baktériologie und klinik fer kolipyentiden. — Klin voch., 5 nov. 1925, p. 2155, 2156.

LEFEBVRE. — Etude des pyélonéphrites. Vaccin anticolibacillaire. — Thèse de Paris, 1924.

LE FUR. — Traitement de colibacillurie par la vaccination locale : bouillon-vaccin. — Com. à la Sté méd. de Paris, 25-6-1926.

MAISONNET et CRISTAU. — Colibacille et appareil urinaire. — *Arch. méd. et pharm. milit.*, sept. 1925.

MAUTÉ. — Le coli-soude en urologie. — Sté franç. d'urologie, 1923, et *Presse Méd.*, 1921, n° 45.

— Que peut-on attendre de la vaccinothérapie dans le traitement du colibacille ? — *Presse Méd.*, 4 juin 1921, p. 443.

— Indications de la vaccinothérapie. — *Journ. Méd. Fr.*, mai 1922.

— Traitement des infections colibacillaires des voies urinaires par le vaccin coli-soude. — Extrait du Tome XI, mai 1922.

— A propos de la bactériothérapie de quelques infections communes. — Extrait de la *Presse Méd.*, n° 98, 8 décembre 1926.

MICHON. — Un cas de colibacille bilatéral guéri par l'autotraitement du colibacille ? — *Presse Méd.*, 4 juin 1921, p. 443.

— Pratique de la vaccinothérapie. — *Presse Méd.*, 15 mars 1911.

— Indication de la vaccinothérapie. — *Journal Méd. Franç.*, mai 1922.

MICHON. — Un cas de colibacille bilatéral guéri par l'autovaccin. — *Presse Médicale*, 1925, p. 1428.

MARION. — Traitement des pyélonéphrites. — *Journ. d'Ur.*, 1919, p. 400.

— *Traité d'Urologie*, 1928 (Masson, éditeur).

MICHAELIS. — Serologie und vaccinoth. in urolog. — Zeitschrift fur Urologie, 1914.

MARCOTTE. — Contribution à l'étude des pyélonéphrites chez la femme en état de gestation. — Thèse de Paris 1925.

NOGUES. — Rapport sur la vaccinothérapie dans les affections non gonococciques de l'appareil urinaire. — 2e Congrès de Rome, 1924. — *Presse Méd.*, 11 juin 1924.

ORTIZ. — Immunisation préopératoire en urologie. — Com. présentée 3e congrès national de médecine à Buenos-Aires, 8-18 juillet 1926.

POTOCKI et FISCH. — Application locale de l'auto-vaccin dans l'infection puerpérale. — Soc. d'obstr. et gynéc., 12 mai 1924, p. 346.

PASTEAU. — Traitement des pyélonéphrites non tuberculeuses. — Associat. Fr. Urol., oct 1919.

PASQUEREAU (de Nantes). — De la colibacillose urinaire. — Congrès d'Urologie, octobre 1927.

PIRONDINI. — Vaccinotherapia in chirurgia urinario. — Congrès de Rome 1924, *Presse Méd.*, 1924.

POUSSIN. — Thèse de Paris 1918. — Contribution à l'étude de la septicémie puerpérale à gonocoques.

PETIT R. — Les colibacilluries. — Thèse de Paris 1928.

PHILIBERT. — Etat actuel de la vaccinothérapie en pratique générale. — *Le Monde Méd.*, 1-15 nov. 1928.

ROCSING. — Traitement vaccinal des infections colibacillaires des organes génito-urinaires. — Hosp. Tid. Copenhague, 1909.

— Sur le traitement des pyélonéphrites. — 19e session de l'Assoc. Franç. d'Urologie.

— La vaccinothérapie des infections urinaires. — 2e Congrès de la Société intern. d'Urol., Rome 1924.

REICHE. — Kolibacillen im Urin. — Munch Med. Woch., 9 mars 1928.

RENAULT. — Le B. coli dans l'infection urineuse. — Thèse de Paris, 1892.

ROMEN. — Vaccinothérapie de la pyélonéphrite à colibacille. — Thèse de Paris, 1922.

RATHERY. — Rapport sur le syndrome entéro-rénal à la Société d'Hydrologie de 1928.

SCHOLL. — Co-habitation, côlon bacillary urinary tract. infection. — *Journ. Amer. Méd. Ass.*, 27 novem- 1926.

SEVAL. — Colibacillose infantile aiguë. — *Journal des Praticiens*, 8 décembre 1928.

SIREDEY et LABEAUME. — Les infections colibacillaires de l'appareil génito-urinaire chez la femme. — *Journal Méd. et Chir. prat.* 10 juin 1927.

TUFFIER. — La vaccinothérapie de la pyélite aiguë de la grossesse. — Société de Chirurg., Paris, 1910.

TRÉMOLIÈRE, LASSÈGUE. — Septicémie colibacillaire et autobactériothérapie. — Société Méd. Hôp., 27 mai 1921.

TWORT. — 4 décembre 1925. Recherche sur la nature d'un virus ultra-microscopique.

VINCENT. — Vaccinothérapie par voie digestive de la pyélonéphrite. — *Arch. chirurg. de Province*, 1922.

— Sur la pathogénie et les conditions d'entretien de la colibacillurie. — Compte rendu Acad. Sc., 9 fév. 1925.

VINCENT H. — Indice toxique des races du bacillus coli. — Nouvelles remarques sur les bases de la sérothérapie anticolibacillaire. — Compte rendu des sé-

ances de l'Acad. des Sc., Tome 187, page 787, 5 nov. 1928.

VINCENT H. — Académie des Sciences, 20 août 1918. — Sur la sérothérapie anticoli. — Résultats de son emploi dans les affections aiguës et chroniques à bacillus coli.

— Nouvelles recherches sur la pathogénie de la colibacillurie. — Action d'un sérum anticoli. — Compte rendu, tome 180, Académie des Sciences, 1925.

— Sur la pluralité des toxines du bacillus coli. Bases expérimentales de la sérothérapie anticoli bacillaire. — Compte rendu Académie des Sciences, tome 180, 1928, p. 1624.

— Sur la sérothérapie anticolibacillaire. — Extrait du *Bulletin de l'Acad. de Méd.*, séance du 27 nov. 1928, tome C, n° 40.

VERRIÈRE, HOLLANDE, GATE. — Bactériothérapie par autovaccin dans les affections urinaires à colibacilles. Soc. Biol., 11 janv. 1919.

VIDAL et BENARD. — Pyélonéphrite gravidique descendante par septicémie colibacillaire. — *Journ. d'Urol.*, 1912.

VINTICI V. — Les épidédymites colibacillaires. — *Journal d'Urol.*, nov. 1928. Tome 26.

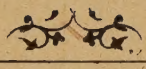
VAUDESCAL. — Colibacillose et grossesse. — *L'Hôpital*, mai 1921.

WOLFROCM. — Du traitement des pyélonéphrites et en particulier des pyélonéphrites colibacillaires. — *Paris Méd.*, 7 août 1926.

WIDAL. — Colibacillose (Nouveau traité de médecine, tome II, p. 234).

WRIGHT. — Conférence à la Faculté de médecine de Paris, 25 fév. 1919.

WULFF. — Ueber die Wrightische Vokzinoth. Bei koli infectionen. — Congrès international de Méd., Budapest, 1910.



Saumur. — *Imprimerie M. CHEVALIER*